

ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛОВ РЕСВЕРАТРОЛА И КВЕРЦЕТИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ЕЁ СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ. ЧАСТЬ II

ЧЕКАЛИНА Н.И., МАНУША Ю.И.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №5. – С. 49-61.

THE EXPEDIENCY SUBSTANTIATION OF THE RESVERATROL AND QUERCETIN POLYPHENOLS USE IN ISCHEMIC HEART DISEASE COMBINED WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS. PART II

CHEKALINA N.I., MANUSHA Y.I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Vestnik VGMU. 2017;16(5):49-61.

Резюме.

В обзоре представлены результаты современных экспериментальных и клинических исследований, обосновывающие противовоспалительные свойства полифенолов – стильбена ресвератрола и флавоноида кверцетина. Изложены данные изучения влияния ресвератрола и кверцетина в условиях кардиальной и эндокринной патологии. Сформулированы основные точки их приложения, целесообразность, эффективность и перспективы применения указанных средств при атеросклерозе, ишемической болезни сердца (ИБС) и аутоиммунном тиреоидите, а также, в условиях коморбидности.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, аутоиммунный тиреоидит, хроническое системное воспаление, ресвератрол, кверцетин.

Abstract.

The review presents the results of modern experimental and clinical studies that substantiate the anti-inflammatory properties of polyphenols - stilbene resveratrol and flavonoid quercitol. The data of studying the influence of resveratrol and quercetin in the conditions of cardiac and endocrine pathology are stated. The main points of their application, expediency, efficiency and prospects of these agents using in atherosclerosis, coronary heart disease (CHD) and autoimmune thyroiditis as well as in comorbidity conditions are formulated.

Key words: ischemic heart disease, atherosclerosis, autoimmune thyroiditis, chronic systemic inflammation, resveratrol, quercetin.

Современные научные данные свидетельствуют о ведущей роли хронического системного воспаления (ХСВ) в патогенезе многих заболеваний [1]. Давно признан воспалительный механизм атерогенеза, ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. Аутоиммунные заболевания, в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ), также сопрово-

ждается преобладанием иммунного ответа при участии Т-хелперов 1 типа (Th1), повреждающим фактором в рамках которого являются провоспалительные цитокины (ЦК) [3]. Общие патогенетические звенья, прогрессивное повышение заболеваемости указанными патологиями, частота коморбидных состояний опосредуют необходи-

мость разработки эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

По воздействию на воспалительный компонент патогенеза заболеваний перспективным направлением является применение растительных полифенолов и их производных [4]. Эффекты, обнаруженные у полифенолов в экспериментальных и клинических исследованиях, обосновывается их действием на различные молекулярные мишени. Подавляющее большинство механизмов реализуется посредством воздействия на те или иные звенья провоспалительной сигнальной трансдукции [5].

Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие стильбена ресвератрола заключается, прежде всего, в подавлении сигналинга ядерного фактора каппа В (NF- κ B), индуцированного липополисахаридами или фактором некроза опухоли α (TNF α) в моноцитах, эндотелии, миелоидных и дендритных клетках [6, 7].

Существуют различные направления воздействия на транскрипционную активность NF- κ B: стимуляция рецептора-активатора пролиферации пероксисом γ (PPAR γ), ингибиторного белка каппа В (I κ B), блокада сигнального пути митоген-активируемой киназы (MAP), блокада сигнального каскада фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) / протеинкиназы В (Akt), ингибирование стресс-активируемой протеинкиназы (JNK), ингибитор-каппа-В киназы (IKK β), ингибирование киназы, активируемой трансформирующим фактором роста β (TAK1), угнетение экспрессии белка гена β , индуцирующего торможение роста и повреждение ДНК (Gadd45b), активация транскрипционных факторов FOXO (Forkhead box протеины), активация сиртуинов (SIRT) [8-10].

По данным Кайдашева И.П., именно путём активации SIRT1 ресвератрол стимулирует FOXO, усиливая транслокацию FOXO в ядро. Ресвератрол также снижает NF- κ B-зависимую экспрессию генов посредством активации SIRT6 и деацетилирования гистона H3 [11]. Важным медиатором метаболических эффектов ресвератрола является коактиватор 1-альфа рецептора-активатора пролиферации пероксисом гамма (PGC-1 α) [9, 11]. Этот коактиватор контролирует митохондриальный биогенез и дыхание, повышает адаптивный термогенез в жировой ткани. Ресвератрол повышает активность SIRT1 и PGC-1 α в эксперименте в условиях диеты с высоким содержанием жиров, обеспечивая эндотелиопroteкцию и уменьшение перекисного окисления липидов [11, 12].

Baur J.A. и Sinclair D.A. в исследованиях *in vivo* установили, что стимулирующее влияние ресвератрола на PGC-1 α и SIRT1 является следствием активации им аденозин-монофосфат активированной протеинкиназы (AMPK) [13]. AMPK является ключевым регулятором метаболизма, обеспечивает повышение уровня NAD $^{+}$, PGC-1 α и SIRT1 [14].

Получены научные данные о том, что ресвератрол ингибирует различные фосфодиэстеразы, следствием чего является повышение в клетках циклического аденозинмонофосфата (сAMP), который действует как вторичный мессенджер в каскаде с участием AMPK / SIRT1 / PGC-1 α [15, 16].

Um J.H. с соавторами в экспериментальных исследованиях установили, что AMPK-дефицитные мыши резистентны к метаболическим эффектам ресвератрола [10]. По-видимому, AMPK является одним из ключевых медиаторов, опосредующих эффекты ресвератрола.

Установлено, что снижение ресвератролом NF- κ B-зависимой сигнальной трансдукции и ДНК-связанной транскрипции субъединицы NF- κ B p65 происходит путем торможения процесса деградации ингибитора каппа В (I κ B α) за счет подавления ингибитор каппа В киназы β (IKK β) [7]. Bi X.L. и коллеги обнаружили угнетение ресвератролом IL-6-стимулированной экспрессии ICAM-1 в эндотелии [17]. Park H.J. и соавторы установили, что экспрессия молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиоцитах микрососудов человека блокируется ресвератролом путем ингибирования активации NF- κ B [18].

В исследованиях, проведенных Donnelly L.E. с соавторами, ресвератрол предупреждал стимулированную интерфероном γ (IFN γ), интерлейкином 1 β (IL-1 β) и TNF α экспрессию циклооксигеназы 2 (COX-2) и индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в эпителии бронхов [19]. Подобные результаты были получены и в отношении эндотелия сосудов, при этом определено, что блокада COX-2 происходит на уровне транскрипции [20].

По данным Issuree P.D. и соавторов, ресвератрол ингибирует C5 анафилатоксин (C5a) и опосредованное им воспаление: после предварительной инкубации с ресвератролом C5a-активированных мышинных и человеческих нейтрофилов тормозилось высвобождение воспалительных ЦК (IL-6, IL-1 β , TNF α). Кроме того, под воздействием ресвератрола отмечено снижение фосфорилирования, зависящего от экстрацеллюлярной сигнал-регули-

руемой киназы (ERK), и подавление C5a индуцированного окислительного взрыва [21].

Ресвератрол также обладает прямой антиоксидантной активностью, являясь скэвенджером супероксид-анион-радикала, гидроксил- и пероксид-радикалов, что способствует индукции синтеза эндотелиального NO \cdot и снижению окислительного стресса при ишемии миокарда [20, 22]. Доказано стимулирующее влияние ресвератрола на активность эндотелиальной NO \cdot -синтазы (eNOS) и повышение биодоступности NO \cdot [23]. По данным Cruz M.N. и соавторов, ресвератрол повышал вазодилатацию артериол путем стимуляции рецепторов эстрогенов, наряду с индукцией синтеза NO \cdot [24]. Также была выявлена повышенная чувствительность к ресвератролу коронарных артериол [5, 25].

Ресвератрол поддерживает оптимальные уровни внутриклеточных антиоксидантов: повышает активность супероксиддисмутазы, гемоксигеназы (HO-1), ферментов системы глутатиона, а также каталазы в кардиомиоцитах и эндотелии сосудов [26]. По данным Ungvari Z. и соавторов, ресвератрол тормозит продукцию активных форм кислорода (АФК) в коронарных эндотелиоцитах и блокирует окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [25]. Были обнаружены свойства ресвератрола блокировать экспрессию TNF α в клетках миокарда, эндотелии и ингибировать активность никотинамид-динуклеотид-фосфат-оксидазы (NADPH) [27].

Важным механизмом кардиопротекции является preconditioning. Индукция preconditioning миокарда осуществляется путем повышения экспрессии эндогенных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и глутатион-пероксидазы, белков шаперонов HSP27, HSP32, HSP70 и A1-рецепторов аденозина, ответственных посредством G-белков за открытие калиевых (K $^{+}$) каналов [5, 27]. Участие ресвератрола в preconditioning связано с активацией A1- и A3-рецепторов аденозина, фосфокиназы C, ряда MAPK, JNK, PI3K, АДФ-зависимых K $^{+}$ -каналов, а также посредством регуляции образования NO \cdot [28, 29].

Получены научные данные о том, что АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у животных с гиперхолестеринемией блокировалась ресвератролом, и это подтверждает его роль в торможении синтеза эйкозаноидов, задействованных в этом процессе [30]. Наряду со способностью ресвератрола тормозить активность липоксигеназ,

он также блокирует синтез факторов воспаления, связанных с арахидоновым каскадом – тромбоксана B $_2$, гидроксигената и других [31]. Ресвератрол взаимодействует с интегрином α IIb β 3 активированных тромбоцитов, с рецепторами GPIIb/3a и рецептором коллагена GPIa/IIa. В экспериментальных исследованиях Olas B. и соавторов было установлено, что прием ресвератрола в дозе 3,6 мг/кг приводил к снижению коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов [32]. В дозе 1-25 мг/кг ресвератрол тормозит дегрануляцию тромбоцитов [5, 32]. Ресвератрол также замедляет процесс образования тромбоксана A $_2$, который является метаболитом арахидоновой кислоты, высвобождающейся из фосфолипидных структур мембран тромбоцитов при их активации [31].

Установлено, что ресвератрол замедляет тромбин-зависимую миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) благодаря ингибированию активности матричных металлопротеиназ [28]. Обнаружены свойства ресвератрола тормозить пролиферацию фибробластов в миокарде [33].

Cheng T.H. и соавторы установили способность ресвератрола блокировать АТФ-зависимую индукцию гипертрофии миокарда, которая сочеталась с антиоксидантным эффектом, обусловленным торможением стимулированной АТФ продукции АФК. Показано, что путем взаимодействия посредством АТФ с сигнальным каскадом, связанным с эндотелиальным фактором роста в ГМК сосудистой стенки, ресвератрол способен длительное время тормозить развитие АС у человека [34].

Ресвератрол является агонистом белков-сиртуинов, повышающих жизнеспособность кардиомиоцитов и предупреждающих преждевременное старение клеток [35]. Исследования D. Sinclair и коллег получили доказательные результаты, демонстрирующие регуляторное влияние ресвератрола на сигналинг, связанный с SIRT1 [13]. Установлено, что ресвератрол десятикратно увеличивает активность SIRT1 [5]. Активация SIRT1 увеличивает чувствительность клеток к инсулину, также обеспечивает цитопротекцию [36]. В экспериментальных исследованиях ресвератрол повышал выживаемость кардиомиоцитов путем активации SIRT1 и снижал апоптоз путем торможения индукции ангиотензина II (АТII) [7, 15].

На сегодня в научных кругах продолжается дискуссия, является ли ресвератрол прямым активатором SIRT1, катализирующего NAD $^{+}$ -зависимое деацетилирование белка и играющего роль критического регулятора транскрипции, стабильности

генома, апоптоза и метаболизма [12, 37].

Gurusamy N. и Ungvari Z. определили, что ресвератрол значительно повышает транскрипционную активность гена Nrf2, мишенями которого являются NADPH-редуктазы [38, 39]. Это может обуславливать цитопротекторные эффекты ресвератрола относительно кардиомиоцитов и эндотелия. Nrf2 является основным транскрипционным фактором, регулирующим скоординированную экспрессию участников ключевых антиоксидантных механизмов в клетке путем связывания с антиоксидантным респонсивным элементом (ARE) в промоторной области генов-мишеней [40].

По данным Das S. с соавторами, индукция HO-1 посредством Nrf2, а также активация p38 киназы и PI3K под влиянием ресвератрола, обеспечивали кардиопротекцию в условиях экспериментально воссозданной ишемии миокарда, независимо от NF-kB сигнального пути [26]. Предполагается, что Nrf2-опосредуемые сигнальные пути регулируют экспрессию SIRT1 на уровне транскрипции [26, 40].

Недавно были открыты каналы переходного рецепторного потенциала (TRP). Эти каналы играют важную роль в развитии воспаления, окислительного стресса и передачи болевых сигналов, преимущественно, путём модуляции проницаемости Ca^{++} в клетку [41].

Lina Y. и соавторы установили, что антиноцицептивные, противовоспалительные и антиоксидантные свойства ресвератрола также являются результатом ингибирования активности канала TRP A1 [42].

Таким образом, ресвератрол имеет многочисленные молекулярные мишени, посредством которых осуществляется кардио- и вазопротекция. В недавних исследованиях Tome-Carneiro J. выявлено 6 ключевых факторов транскрипции, связанных с воспалением, которые значительно активируются или тормозятся под влиянием ресвератрола, и 27 факторов внеклеточного пространства, влияющих на активацию генов, которые участвуют в воспалительных процессах, миграции клеток, сигнальном взаимодействии Т-клеток, активации макрофагов у больных стабильной ИБС [43]. Приведенные данные обуславливают целесообразность клинического изучения ресвератрола для разработки эффективных патогенетически обоснованных подходов к лечению ИБС, а также в условиях коморбидности.

Молекулярными мишенями флавоноида кверцетина также есть различные звенья про-

воспалительных сигнального каскада с участием NF-kB. Кроме того, кверцетин обладает прямым и опосредованным антиоксидантным действием.

Кверцетин является скэвенджером $NO\cdot$ и активных форм кислорода, блокирует трансдукцию по провоспалительным сигнальным путям, включая MAPK, NF-kB и STAT1 (сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции 1) [44]. Угнетение кверцетином сигнализации посредством AP-1 (активирующий протеин 1), NF-kB и STAT1, индуцированной в эндотелии и макрофагах липополисахаридами и ЦК, приводит к снижению активности циклооксигеназы 2 и индуцибельной NOS (iNOS) [44, 45].

В исследованиях на мышах Shen Y. и коллеги определили, что кверцетин индуцирует синтез HO-1 эндотелиоцитами сосудов и активность eNOS [46].

Ruiz P.A. и соавторі в эксперименте обнаружили угнетение под влиянием кверцетина $TNF\alpha$ -стимулированного связывания NF-kB с промоторами провоспалительных генов [47]. Kobuchi H. и соавторы обнаружили уменьшение индуцированной $TNF\alpha$ экспрессии ICAM-1 в в эндотелиоцитах человека [48].

В течение последних нескольких лет проведено ряд исследований влияния кверцетина на воспалительные параметры человека.

Pfeuffer M. и соавторы изучали воздействие кверцетина на биомаркеры воспаления в зависимости от аполипопротеина E (АпоЕ) генотипа здоровых мужчин и обнаружили снижение в крови содержания ЛПНП, повышение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и умеренное снижение уровня $TNF\alpha$ [49].

Кверцетин, как и ресвератрол, ингибирует активность металлопротеиназ межклеточного матрикса, уменьшая провоспалительные влияния и развитие фиброза [5].

Последние научные исследования демонстрируют способность кверцетина активировать SIRT1, который обеспечивает плотность гистонного каркаса и предупреждает транскрипцию генов различного патогенного действия. При АС кверцетин подавляет индуцированное окисленными ЛПНП повреждение эндотелия путем активации SIRT1 и модуляции AMPK / NADPH-оксидазы / Akt / eNOS сигнального пути [50, 51].

Li Y. и соавторы определили, что ингибирование индуцированной ЦК экспрессии iNOS под влиянием кверцетина происходит путем подавления сигнального каскада NF-kB без изменения

активности N-терминального участка Янус-киназы (Jun) [45].

Calabriso N. и соавторы выявили подавление адгезии моноцитов к активированному эндотелию сосудов под влиянием кверцетина и ресвератрола [4]. Также было определено снижение экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, уменьшение содержания моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) на уровне мРНК и белка, а также уменьшение образования внутриклеточных АФК под влиянием обоих полифенолов. Снижение экспрессии воспалительных генов в эндотелиоцитах было связано с угнетением NF- κ B-сигналинга [4, 45]. Кверцетин может выступать в качестве косвенного антиоксиданта, увеличивая активность антиоксидантных ферментов системы глутатиона и HO-1 кардиомиоцитов [44]. По данным Larson A.J., кверцетин способствовал уменьшению образования АФК в эндотелии гипертензивных крыс [52].

Перспективы исследования кверцетина обуславливают и тот факт, что, по данным Balasuriya N. и Rupasinghe H.P., он действует как конкурентный ингибитор АПФ и тормозит ряд вазоконстрикторных и провоспалительных событий [53].

Hügel H.M. с коллегами обнаружили у полифенолов антигипертензивные свойства, в числе которых улучшение функции эндотелия сосудов посредством eNOS и активация Akt. Было определено, что увеличение биодоступности NO \cdot под влиянием кверцетина улучшает вазодилатацию и кровообращение, оптимизирует работу ионных каналов и фосфодиэстеразы, противодействуя сосудистому воспалению и окислению ЛПНП [54].

Результаты Monteiro M.M. и коллег также свидетельствуют о том, что индуцированное кверцетином фосфорилирование eNOS увеличивает доступность, тем самым вызывая защитные сосудистые эффекты [55]. Однако Perez-Vizcaino F. с коллегами определили, что постепенное и устойчивое снижение артериального давления в эксперименте под влиянием кверцетина происходило независимо от воздействия на окислительный стресс, NO \cdot , ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, при этом гипотензивного эффекта у нормотензивных контрольных животных не было [56]. В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании высокие дозы кверцетина снижали артериальное давление у пациентов с I стадией гипертонической болезни [57].

Недавние исследования, проведенные Lu Y. с соавторами, позволили сделать вывод, что кверцетин может модулировать пути, связанные с митохондриальным биогенезом, митохондриальным мембранным потенциалом, окислительным дыханием, анаболизмом АТФ и индуцированным митохондриями апоптозом. Было установлено, что кверцетин блокирует АТФ-индуцированный апоптоз эндотелия пупочной вены человека с участием митохондрий путем регуляции активности цитохрома C, внутриклеточного белка Bcl-2, каспазы-9 и каспазы-3 [58].

По данным Garelnabi M. и соавторов, потребление кверцетина модулирует метаболизм липопротеинов и уменьшает образование атеросклеротических бляшек [59]. Также было определено ингибирование фосфолипазы A2 в лейкоцитах под влиянием кверцетина [5].

Кверцетин уменьшал экспрессию липоксигеназы 1 бычьими эндотелиальными клетками аорты путем подавления TNF α -опосредованной активации NF- κ B, и тем самым подавлял воспалительный ответ [60]. Обогащение рациона крыс 0,5% кверцетина в течение 2-х недель приводило к изменениям профиля липидов сыворотки крови со снижением содержания ЛПНП и увеличением содержания ЛПВП [61]. У ApoE дефицитных мышей диета с добавлением кверцетина обеспечивала уменьшение атеросклеротических поражений в аорте на 40%, а также тормозила окисление ЛПНП [62].

Противоатеросклеротическое действие кверцетина также может реализовываться путем подавления агрегации тромбоцитов [63]. Кверцетин конкурентно связывается с плазминогеном, а также модулирует концентрацию плазмина, влияя на урокиназу, активирующую плазминоген [64].

В эксперименте у крыс, перенесших инфаркт путём окклюзии коронарной артерии, при применении кверцетина размер инфаркта был значительно меньше, и были ниже уровни TNF α и IL-10 [65].

Кверцетин обладает антипролиферативным действием в отношении ГМК сосудов, преимущественно за счет подавления JNK и AP-1 сигнальных путей [58]. Также в эксперименте была продемонстрирована способность кверцетина уменьшать гипертрофию миокарда, главным образом, путем модуляции АТФ [53, 54].

Также, по данным Sheng R. и коллег, кверцетин предупреждал апоптоз кардиомиоцитов, предотвращая укорочение теломер [66]. Таким об-

разом, кверцетин может оказаться полезным в защите сердечно-сосудистой системы от процессов старения.

Стоит отметить, что в научной литературе недостаточно информации об улучшении кверцетином клинических параметров воспалительных заболеваний. Также недостаточен научно-практический опыт лечебных мероприятий в условиях коморбидности, что требует углубленного изучения для разработки лечебных стратегий.

Как отмечено ранее, общие звенья патогенеза ИБС и АИТ, с точки зрения хронического системного воспаления, позволяют прогнозировать эффективность использования полифенолов растительного происхождения в условиях сочетания этих заболеваний. Однако, поскольку при АИТ происходит патогенетически обусловленное прогрессирование гипотиреоза, необходимо учитывать влияние полифенолов на тиреоидный статус. На сегодня существуют исследования, определяющие влияние ресвератрола и кверцетина на уровень тиреоидных гормонов, но подавляющее большинство результатов получено в условиях эксперимента или же эффекты оценивались у здоровых лиц.

По данным Duntas L.H., ресвератрол способствует поступлению йода в ЩЖ, что обеспечивает повышение образования тиреоидных гормонов. Также ресвератрол вызывает увеличение секреции тиреотропного гормона (ТТГ) посредством активации SIRT1 и сигнального пути с участием фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы γ (PIP5K γ), что положительно влияет на обмен веществ [67].

Giuliani C. и коллеги оценивали влияние ресвератрола на функцию щитовидной железы (ЩЖ) у крыс, получавших ресвератрол в дозе 25 мг/кг внутривентриально в течение 60 дней. Под влиянием ресвератрола клинических признаков гипотиреоза обнаружено не было, тиреоидные гормоны были в пределах нормы, но отмечались более высокие значения ТТГ и большие размеры ЩЖ, по сравнению с контрольными крысами [68].

Ge J.F. и соавторы исследовали влияние ресвератрола на способность пространственного обучения и запоминания на крысиной модели гипотиреоза с использованием водного лабиринта Морриса. Крысы с гипотиреозом показали нарушения памяти и способности к обучению в поведенческих тестах. Применение ресвератрола в дозе 15 мг/кг в течение 16 дней привело к восстановлению мнестических процессов. Кроме того,

произошло снижение экспрессии мРНК тиреолиберина в гипоталамусе, интегрального белка синапсина (SYT-1) в гиппокампе и уменьшение уровня ТТГ в крови [69].

Дальнейшие исследования Ge J.F. и соавторов были посвящены определению антидепрессантного эффекта ресвератрола на крысиной модели гипотиреоза. Результаты показали, что под воздействием ресвератрола произошло подавление экспрессии мРНК гипоталамического тиреотропин-высвобождающего гормона, мРНК кортикотропин-рилизинг гормонов, а также уменьшение в крови уровней кортикостерона и ТТГ. Крысы проявили существенно большую активность в тесте вынужденного плавания и на открытом пространстве, по сравнению с крысами с гипотиреозом, которых не лечили. Полученные данные позволили сделать выводы об анксиолитическом и антидепрессантном эффектах ресвератрола [70].

Противоречивые данные относительно влияния ресвератрола на уровень ТТГ, по-видимому, связаны с оценкой его действия в различных условиях — в норме и при патологии. Так, по данным Falchetti R. и коллег, ресвератрол блокирует активацию NF- κ B, не влияя на базальную активность NF- κ B, которая необходима для поддержания гомеостаза клеток [71]. Такие результаты могут объяснять отсутствие эффекта ресвератрола в отношении сигнальной трансдукции по NF- κ B-пути в отдельных исследованиях с участием здоровых лиц, но, в то же время, это определяет и профиль его безопасности [72].

Вероятно, ресвератрол имеет модулирующий эффект в отношении восстановления функции ЩЖ на различных уровнях регуляции, в зависимости от исходного тиреоидного статуса.

Cheserek M.J. и соавторы изучали кардиопротекторные эффекты липоевой кислоты, ресвератрола и кверцетина при длительном ожирении, воспроизведённом на крысиной модели в течение 26 недель, оценивая их влияние на показатели свободно-радикального окисления и уровни тиреоидных гормонов. Все исследуемые вещества способствовали уменьшению массы тела, снижению экспрессии тиреолиберина, ангиотензин-превращающего фермента и генов ангиотензина, увеличению общего антиоксидантного потенциала, повышению активности ферментов системы глутатиона и каталазы, увеличению плазменных уровней трийодтиронина и снижению артериального давления. Авторы предполагают, что ли-

поевая кислота, ресвератрол и кверцетин восстанавливают уровни гормонов ЩЖ и уменьшают оксидативный стресс, снижая ожирение и уровень сопутствующего ему ХСВ [73].

Представленные результаты открывают возможности новых подходов к лечению ИБС в сочетании с АИТ, где перспективным направлением может быть применение полифенолов.

Однако De Souza D.S. и коллеги, основываясь на результатах экспериментальных исследований, отметили, что флавоноиды препятствуют многим аспектам синтеза гормонов ЩЖ: подавляют активность тиреопероксидазы, снижают уровни тиреоидных гормонов, тем самым увеличивая ТТГ и вызывая зоб [74]. Giuliani C. и коллеги установили, что в эксперименте кверцетин снижал экспрессию рецептора тиреотропина, тиреоидной пероксидазы и гена тиреоглобулина [75].

Флавоноиды, в том числе кверцетин, ингибируют рост опухолевых клеток ЩЖ, но уменьшают поглощение радиоактивного йода, что может снизить эффективность радиойодотерапии [75]. Флавоноиды могут влиять на доступность гормонов ЩЖ для тканей-мишеней путем подавления активности дейодиназы или вытесняя тироксин (Т4) из транстиретина [74].

Van der Heide D. по результатам исследований *in vivo* и *in vitro* отметил, что, несмотря на благотворное влияние в качестве антиоксидантов, флавоноиды существенно тормозят синтез тиреоидных гормонов и их биодоступность, влияя на различные механизмы. Была также выявлена способность синтетических флавоноидов преодолевать плацентарный барьер и накапливаться в эмбрионе, в том числе в головном мозге плода беременных крыс [76].

Полученные данные ограничивают возможность назначения представителя флавоноидов кверцетина при АИТ, поскольку непереносимым следствием прогрессирования этого заболевания является гипотиреоз как результат усиленного апоптоза тиреоцитов. В то же время, ресвератрол может иметь существенный терапевтический потенциал при АИТ и в условиях коморбидности с ИБС.

На сегодняшний день клинические данные влияния ресвератрола при АИТ ограничены. Однако на 98-м ежегодном съезде Международного Союза Эндокринологов в 2016 году была подчеркнута необходимость и целесообразность проведения широких клинических исследований влияния ресвератрола на тиреоидный статус человека

с целью выяснения тонких механизмов его корректирующего воздействия в норме и при патологических состояниях.

Таким образом, оба полифенола – ресвератрол и кверцетин – следует рекомендовать как перспективные патогенетически обоснованные средства в комплексной терапии атеросклероза и ИБС. Тиреопротекторное действие ресвератрола, в совокупности с его антиоксидантными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, кардио- и вазопротекторными свойствами, является предпосылкой целесообразности разработки эффективных терапевтических стратегий с его участием при АИТ и в условиях коморбидности ИБС и АИТ.

Литература

1. Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest*. – 2000 Aug. – Vol. 118, N 2. – P. 503–508.
2. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced / N. D. Brunetti [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014 Oct. – Vol. 236, N 2. – P. 456–460.
3. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity / B. B. Ganesh [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 2011 Oct. – Vol. 31, N 10. – P. 721–731.
4. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression / N. Calabriso [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2016 Mar. – Vol. 55, N 2. – P. 477–489.
5. Залесский, В. Н. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи : монография / В. Н. Залесский, Н. В. Великая, С. Т. Омельчук. – Винница : Нова Книга, 2014. – 736 с.
6. Manna, S. K. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF- κ B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation / S. K. Manna, A. Mukhopadhyay, B. B. Aggarwal // *J. Immunol.* – 2000 Aug. – Vol. 164, N 12. – P. 6509–6519.
7. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B / N. P. Singh [et al.] // *Mol. Nutr. Food. Res.* – 2011 Aug. – Vol. 55, N 8. – P. 1207–1218.
8. Кайдашев, И. П. NF- κ B сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза / И. П. Кайдашев // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2011. – № 3. – С. 35–45.
9. Расін, О. М. Молекулярні механізми протизапальної дії глітазонів та статинів: роль PPAR-gamma [Електронний ресурс] / О. М. Расін, І. П. Кайдашев, М. С. Расін // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2007. – № 6. – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/3778. – Дата доступу: 12.10.2017.

10. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol / J. H. Um [et al.] // *Diabetes*. – 2010 Mar. – Vol. 59, N 3. – P. 554–563.
11. Кайдашев, И. П. Система сиртуинов и возможности регулирования ее состояния в клинической практике (обзор литературы) / И. П. Кайдашев // *Журн. Нац. акад. мед. наук Украины*. – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 418–429.
12. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) / R. S. Said [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2016 Mar. – Vol. 1, N 103. – P. 140–150.
13. Baur, J. A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence / J. A. Baur, D. A. Sinclair // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006 Jun. – Vol. 5, N 6. – P. 493–506.
14. AMPK as a new attractive therapeutic target for disease prevention: the role of dietary compounds / M. Gasparrini [et al.] // *Curr. Drug. Targets*. – 2016. – Vol. 17, N 8. – P. 865–889.
15. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function / N. L. Price [et al.] // *Cell. Metab.* – 2012 May. – Vol. 15, N 5. – P. 675–690.
16. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK / S. Guo [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015 Sep. – Vol. 412. – P. 85–94.
17. Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF-alpha production by lipopolysaccharide-activated microglia / X. L. Bi [et al.] // *Int. immunopharmacol.* – 2005 Jan. – Vol. 5, N 1. – P. 185–193.
18. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF-kappaB activation / H. J. Park [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2009 Apr. – Vol. 32, N 4. – P. 583–591.
19. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms / L. E. Donnelly [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2004 Oct. – Vol. 287, N 4. – P. L774–L783.
20. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium / B. Agarwal [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013 Jun. – Vol. 166, N 1. – P. 246–248.
21. Resveratrol attenuates C5a-induced inflammatory responses in vitro and in vivo by inhibiting phospholipase D and sphingosine kinase activities / P. D. Issuree [et al.] // *FASEB J.* – 2009 Aug. – Vol. 23, N 8. – P. 2412–2424.
22. Sharma, H. S. Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion / H. S. Sharma, D. K. Das // *Mediators Inflamm.* – 1997. – Vol. 6, N 3. – P. 175–183.
23. Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism / S. Bradamante [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003 Mar. – Vol. 465, N 1/2. – P. 115–123.
24. Acute responses phytoestrogens in small arteries from men with coronary heart disease / M. N. Cruz [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006 May. – Vol. 290, N 5. – P. H1969–H1975.
25. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells / Z. Ungvari [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009 Nov. – Vol. 297, N 5. – P. H1876–H1881.
26. Das, S. Cardioprotective effect of resveratrol via HO-1 expression involves p38 map kinase and PI-3-kinase signaling, but does not involve Nf-kappaB / S. Das, C. G. Fraga, D. K. Das // *Free. Radic. Res.* – 2006. – Vol. 40, N 10. – P. 1066–1075.
27. Resveratrol attenuates oxLDL-stimulated NADPH oxidase activity and protects endothelial cells from oxidative functional damages / S. E. Chow [et al.] // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2007 Apr. – Vol. 102, N 2. – P. 1520–1527.
28. Raj, P. An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease / P. Raj, S. Zieroth, T. Netticadan // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2015 Aug. – Vol. 1348, N 1. – P. 55–67.
29. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of NO / R. Hattori [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2002 Jun. – Vol. 282, N 6. – P. H1988–H1995.
30. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoids synthesis: implications for protection against coronary heart disease / C. R. Pace-Asciak [et al.] // *Clin. Chem. Acta.* – 1995 Mar. – Vol. 235, N 2. – P. 207–219.
31. Moreno, J. J. Resveratrol modulates arachidonic acid release, prostaglandin synthesis and 3T6 fibroblast growth / J. J. Moreno // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000 Jul. – Vol. 294, N 1. – P. 333–338.
32. Olas, B. Resveratrol: a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions / B. Olas, B. Wachowicz // *Platelets*. – 2005 Aug. – Vol. 16, N 5. – P. 251–260.
33. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol / E. R. Olson [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005 Mar. – Vol. 288, N 3. – P. H1131–H1138.
34. Inhibitory effects of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy / T. H. Cheng [et al.] // *Naunyn. Schmiedeberg. Arch. Pharmacol.* – 2004 Feb. – Vol. 369, N 2. – P. 239–244.
35. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha / M. Lagouge [et al.] // *Cell*. – 2006 Dec. – Vol. 127, N 6. – P. 1109–1122.
36. Antiaging properties of a Grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN / S. Das [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 345105.
37. SIRT1720, SIRT2183, SIRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1 / M. Pacholec [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010 Mar. – Vol. 285, N 11. – P. 8340–8351.
38. Red wine antioxidant resveratrol-modified cardiac stem cells regenerate infarcted myocardium / N. Gurusamy [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010 Sep. – Vol. 14, N 9. – P. 2235–2239.
39. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 / Z. Ungvari [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010 Jul. – Vol. 299, N 1. – P. H18–H24.
40. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response / Z. Ungvari [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2011 Aug. – Vol. 301, N 2. – P. H363–H372.
41. Role of TRP channels in the cardiovascular system / Z. Yue [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015 Feb. –

- Vol. 308, N 3. – P. H157–H182.
42. Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids / L. Yu [et al.] // *Mol. Pain.* – 2013 Feb. – Vol. 9. – P. 3.
43. Tome-Carneiro, J. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence / J. Tome-Carneiro, F. Visioli // *Phytomedicine.* – 2016 Oct. – Vol. 23, N 11. – P. 1145–1174.
44. Kawabata, K. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability / K. Kawabata, R. Mukai, A. Ishisaka // *Food. Funct.* – 2015 May. – Vol. 6, N 5. – P. 1399–1417.
45. Quercetin, inflammation and immunity / Y. Li [et al.] // *Nutrients.* – 2016 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 167.
46. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages / M. Hamalainen [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2007. – Vol. 2007. – P. 45673.
47. Quercetin inhibits TNF-induced NF- κ B transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells / P. A. Ruiz [et al.] // *J. Nutr.* – 2007 May. – Vol. 137, N 5. – P. 1208–1215.
48. Quercetin inhibits inducible ICAM-1 expression in human endothelial cells through the JNK pathway / H. Kobuchi [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999 Sep. – Vol. 277, N 3, pt. 1. – P. C403–C411.
49. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men with different APOE isoforms / M. Pfeuffer [et al.] // 2013. – *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2003 May. – Vol. 23, N 5. – P. 403–409.
50. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation / C. H. Hung [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2015 Oct. – Vol. 59, N 10. – P. 1905–1917.
51. The immunostimulating activity of quercetin 3-O-xyloside in murine macrophages via activation of the ASK1/MAPK/NF- κ B signaling pathway / J. Lee [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2016 Feb. – Vol. 31. – P. 88–97.
52. Larson, A. J. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy / A. J. Larson, J. D. Symons, T. Jalili // *Adv. Nutr.* – 2012 Jan. – Vol. 3, N 1. – P. 39–46.
53. Balasuriya, N. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract / N. Balasuriya, H.P. Rupasinghe // *Food. Chem.* – 2012 Dec. – Vol. 135, N 4. – P. 2320–2325.
54. Polyphenol protection and treatment of hypertension / H. M. Hügel [et al.] // *Phytomedicine.* – 2016 Feb. – Vol. 23, N 2. – P. 220–231.
55. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats / M. M. Monteiro [et al.] // *Molecules.* – 2012 Nov. – Vol. 17, N 11. – P. 12997–13008.
56. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin / F. Perez-Vizcaino [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009 Jan-Feb. – Vol. 61, N 1. – P. 67–75.
57. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study / S. Egert [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2009 Oct. – Vol. 102, N 7. – P. 1065–1074.
58. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells / Y. Lu [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2016 Apr. – Vol. 20, N 8. – P. 1609–1616.
59. Chirumbolo, S. Role of quercetin in vascular physiology / S. Chirumbolo // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012 Dec. – Vol. 90, N 12. – P. 1652–1657.
60. Cholesterol metabolism is modulated by quercetin in rats / L. Zhao [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2011 Feb. – Vol. 59, N 4. – P. 1104–1108.
61. de Pascual-Teresa, S. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence / S. de Pascual-Teresa, D. A. Moreno, C. Garcia-Viguera // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010 Apr. – Vol. 11, N 4. – P. 1679–1703.
62. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation in vivo / S. Mosawy [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2012 Jul. – Vol. 36, N 1. – P. 50–57.
63. Antiplasmin activity of natural occurring polyphenols / M. Mozzicafreddo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008 Jul-Aug. – Vol. 1784, N 7/8. – P. 995–1001.
64. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats / H. B. Jin [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012 Dec. – Vol. 39, N 12. – P. 11005–11009.
65. Quality control systems in cardiac aging / E. K. Quarles [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2015 Sep. – Vol. 23, pt. A. – P. 101–115.
66. Sheng, R. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy / R. Sheng, Z. L. Gu, M. L. Xie // *Int. J. Cardiol.* – 2011 Jan. – Vol. 162, N 3. – P. 199–209.
67. Duntas, L. H. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function / L. H. Duntas // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011 Nov. – Vol. 34, N 10. – P. 788–792.
68. Anti-thyroid effect of resveratrol / C. Giuliani [et al.] // *Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo*, April 1–4, 2016, Boston. – Boston, 2016.
69. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization / J. F. Ge [et al.] // *Endocr. J.* – 2015. – Vol. 62, N 10. – P. 927–938.
70. Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/ β -Catenin pathway / J. F. Ge [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2016 May. – Vol. 7. – P. 44.
71. Effects of resveratrol on human immune cell function / R. Falchetti [et al.] // *Life Sci.* – 2001 Nov. – Vol. 70, N 1. – P. 81–96.
72. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study / M. W. Laupheimer [et al.] // *Transl. Med. UniSa.* – 2014 Apr. – Vol. 10. – P. 38–42.
73. Cardioprotective effects of lipoic acid, quercetin and resveratrol on oxidative stress related to thyroid hormone alterations in long-term obesity / M. J. Cheserek [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2016 Jul. – Vol. 33. – P. 36–44.
74. Impact of flavonoids on thyroid function / M. C. de Souza

Dos Santos [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2011 Oct. – Vol. 49, N 10. – P. 2495–2502.

75. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function / C. Giuliani [et al.] // Food

Chem. Toxicol. – 2014 Apr. – Vol. 66. – P. 23–29.

76. van der Heide, D. Flavonoids and thyroid diseases / D. van der Heide, J. Kastelijn, J. P. Schroder-van der Elst // Biofactors. – 2003. – Vol. 19, N 3/4. – P. 113–119.

Поступила 19.06.2017 г.

Принята в печать 10.10.2017 г.

References

1. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000 Aug;118(2):503-8.
2. Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Munno I, Cuculo A, De Gennaro L, et al. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. Atherosclerosis. 2014 Oct;236(2):456-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.037
3. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. J Interferon Cytokine Res. 2011 Oct;31(10):721-31. doi: 10.1089/jir.2011.0049
4. Calabriso N, Scoditti E, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Ingrosso I, et al. Multiple anti-inflammatory and anti-atherosclerotic properties of red wine polyphenolic extracts: differential role of hydroxycinnamic acids, flavonols and stilbenes on endothelial inflammatory gene expression. Eur J Nutr. 2016 Mar;55(2):477-489. doi: 10.1007/s00394-015-0865-6
5. Zalesskiy VN, Velikaya NV, Omel'chuk ST. Antiinflammatory delivery in prophylaxis and treatment noninfectious (including tumoral) diseases of the person. Molecular protective mechanisms of bioactive components of a nutrition: monografiia. Vinnitsa, Ukraine: Nova Kniga; 2014. 736 p. (In Russ.)
6. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF- κ B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. J Immunol. 2000 Jun;164(12):6509-19.
7. Singh NP, Singh UP, Hegde VL, Guan H, Hofseth L, Nagarkatti M, et al. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B. Mol Nutr Food Res. 2011 Aug;55(8):1207-18. doi: 10.1002/mnfr.201000576
8. Kaydashev IP. NF- κ B alarm system as basis of development of systemic inflammation, insulin resistance, lipotoksichnost, diabetes mellitus 2 type and atherosclerosis. Mezhdunar Endokrinol Zhurn. 2011;(3):35-45. (In Russ.)
9. Rasin OM, Kaydashev IP, Rasin MS. Molecular mechanisms of antiinflammatory action of a glitazonama and statines: PPAR- γ role [Elektronni resurs]. Mezhdunar Endokrinol Zhurn. 2007;(6). Rezhim dostupu: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/3778. Data dostupu: 12.10.2017. (In Ukr.)
10. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. Diabetes. 2010 Mar;59(3):554-63. doi: 10.2337/db09-0482
11. Kaydashev IP. The system of sirtuin and a possibility of adjustment of its state in clinical practice (the review of literature). Zhurn Nats Akad Med Nauk Ukraïni. 2012;18(4):418-29. (In Russ.)
12. Said RS, El-Demerdash E, Nada AS, Kamal MM. Resveratrol inhibits inflammatory signaling implicated in ionizing radiation-induced premature ovarian failure through antagonistic crosstalk between silencing information regulator 1 (SIRT1) and poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1). Biochem Pharmacol. 2016 Mar;103:140-50. doi: 10.1016/j.bcp.2016.01.019
13. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. Nat Rev Drug Discov. 2006 Jun;5(6):493-506. doi: 10.1038/nrd2060
14. Gasparrini M, Giampieri F, Alvarez Suarez J M, Mazzoni L, Y Forbes Hernandez T, Quiles JL, et al. AMPK as a new attractive therapeutic target for disease prevention: the role of dietary compounds. Curr Drug Targets. 2016;17(8):865-89.
15. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. Cell Metab. 2012 May;15(5):675-90. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.003
16. Guo S, Yao Q, Ke Z, Chen H, Wu J, Liu C. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK. Mol Cell Endocrinol. 2015 Sep;412:85-94. doi: 10.1016/j.mce.2015.05.034
17. Bi XL, Yang JY, Dong YX, Wang JM, Cui YH, Ikeshima T, et al. Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF- α production by lipopolysaccharide-activated microglia. Int Immunopharmacol. 2005 Jan;5(1):185-93. doi: 10.1016/j.intimp.2004.08.008
18. Park HJ, Jeong SK, Kim SR, Bae SK, Kim WS, Jin SD, et al. Resveratrol inhibits Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-induced endothelial adhesion molecule expression by suppressing NF- κ B activation. Arch Pharm Res. 2009 Apr;32(4):583-91. doi: 10.1007/s12272-009-1415-7
19. Donnelly LE, Newton R, Kennedy GE, Fenwick PS, Leung RH, Ito K, et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004 Oct;287(4):L774-83. doi: 10.1152/ajplung.00110.2004
20. Agarwal B, Campen MJ, Channell MM, Wherry SJ, Varamini B, Davis JG, et al. Resveratrol for primary prevention of atherosclerosis: clinical trial evidence for improved gene expression in vascular endothelium. Int J Cardiol. 2013 Jun;166(1):246-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.027
21. Issuree PD, Pushparaj PN, Pervaiz S, Melendez AJ. Resveratrol attenuates C5a-induced inflammatory responses in vitro and in vivo by inhibiting phospholipase D and sphingosine kinase activities. FASEB J. 2009 Aug;23(8):2412-24. doi: 10.1096/fj.09-130542
22. Sharma HS, Das DK. Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion. Mediators Inflamm. 1997;6(3):175-83. doi:

- 10.1080/09629359791668
23. Bradamante S, Barengi L, Piccinini F, Bertelli AA, De Jonge R, Beemster P, et al. Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2003 Mar;465(1-2):115-23.
24. Cruz MN, Luksha L, Logman H, Poston L, Agewall S, Kublickiene K. Acute responses phytoestrogens in small arteries from men with coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 May;290(5):H1969-75. doi:10.1152/ajpheart.01065.2005
25. Ungvari Z, Labinskyy N, Mukhopadhyay P, Pinto JT, Bagi Z, Ballabh P, et al. Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Nov;297(5):H1876-81. doi:10.1152/ajpheart.00375.2009
26. Das S, Fraga CG, Das DK. Cardioprotective effect of resveratrol via HO-1 expression involves p38 map kinase and PI-3-kinase signaling, but does not involve Nf κ B. *Free Radic Res.* 2006 Oct;40(10):1066-75. doi:10.1080/10715760600833085
27. Chow SE, Hshu YC, Wang JS, Chen JK. Resveratrol attenuates oxLDL-stimulated NADPH oxidase activity and protects endothelial cells from oxidative functional damages. *J Appl Physiol.* (1985). 2007 Apr;102(4):1520-7. doi:10.1152/japplphysiol.00881.2006
28. Raj P, Zieroth S, Neticadan T. An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Aug;1348(1):55-67. doi:10.1111/nyas.12828
29. Hattori R, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of NO. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Jun;282(6):H1988-95. doi:10.1152/ajpheart.01012.2001
30. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoids synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta.* 1995 Mar;235(2):207-19.
31. Moreno JJ. Resveratrol modulates arachidonic acid release, prostaglandin synthesis and 3T6 fibroblast growth. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000 Jul;294(1):333-8.
32. Olas B, Wachowicz B. Resveratrol: a phenolic antioxidant with effects on blood platelet functions. *Platelets.* 2005 Aug;16(5):251-60. doi:10.1080/09537100400020591
33. Olson ER, Naugle JE, Zhang X, Bomser JA, Meszaros JG. Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005 Mar;288(3):H1131-8. doi:10.1152/ajpheart.00763.2004
34. Cheng TH, Liu JC, Lin H, Shih NL, Chen YL, Huang MT, et al. Inhibitory effects of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004 Feb;369(2):239-44. doi:10.1007/s00210-003-0849-6
35. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell.* 2006 Dec;127(6):1109-22. doi:10.1016/j.cell.2006.11.013
36. Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, Das DK4. Antiaging properties of a Grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:345105. doi:10.1155/2014/345105
37. Pacholec M, Bleasdale JE, Chruncyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem.* 2010 Mar;285(11):8340-51. doi:10.1074/jbc.M109.088682
38. Gurusamy N, Ray D, Lekli I, Das DK. Red wine antioxidant resveratrol-modified cardiac stem cells regenerate infarcted myocardium. *J Cell Mol Med.* 2010 Sep;14(9):2235-9. doi:10.1111/j.1582-4934.2010.01140.x
39. Ungvari Z, Bagi Z, Feher A, Recchia FA, Sonntag WE, Pearson K, et al. Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 Jul;299(1):H18-24. doi:10.1152/ajpheart.00260.2010
40. Ungvari Z, Bailey-Downs L, Sosnowska D, Gautam T, Koncz P, Losonczy G, et al. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Aug;301(2):H363-72. doi:10.1152/ajpheart.01134.2010
41. Yue Z, Xie J, Yu AS, Stock J, Du J, Yue L. Role of TRP channels in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Feb;308(3):H157-82. doi:10.1152/ajpheart.00457.2014
42. Yu L, Wang S, Kogure Y, Yamamoto S, Noguchi K, Dai Y. Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids. *Mol Pain.* 2013 Feb;9:3. doi:10.1186/1744-8069-9-3
43. Tomé-Carneiro J, Visioli F. Polyphenol-based nutraceuticals for the prevention and treatment of cardiovascular disease: Review of human evidence. *Phytomedicine.* 2016 Oct;23(11):1145-74. doi:10.1016/j.phymed.2015.10.018
44. Kawabata K, Mukai R, Ishisaka A. Quercetin and related polyphenols: new insights and implications for their bioactivity and bioavailability. *Food Funct.* 2015 May;6(5):1399-417. doi:10.1039/c4fo01178c
45. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients.* 2016 Mar;8(3):167. doi:10.3390/nu8030167
46. Hämäläinen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- κ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- κ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45673. doi:10.1155/2007/45673
47. Ruiz PA, Braune A, Hölzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF- κ B transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2007 May;137(5):1208-15.
48. Kobuchi H, Roy S, Sen CK, Nguyen HG, Packer L. Quercetin inhibits inducible ICAM-1 expression in human endothelial cells through the JNK pathway. *Am J Physiol.* 1999 Sep;277(3 Pt 1):C403-11.
49. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, Kraus-Stojanowicz I, Laue C, Winkler P, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammation in men

- with different APOE isoforms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 May;23(5):403-9. doi: 10.1016/j.numecd.2011.08.010
50. Hung CH, Chan SH, Chu PM, Tsai KL. Quercetin is a potent anti-atherosclerotic compound by activation of SIRT1 signaling under oxLDL stimulation. *Mol Nutr Food Res.* 2015 Oct;59(10):1905-17. doi: 10.1002/mnfr.201500144
51. Lee J, Choi JW, Sohng JK, Pandey RP, Park YI. The immunostimulating activity of quercetin 3-O-xyloside in murine macrophages via activation of the ASK1/MAPK/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2016 Feb;31:88-97. doi: 10.1016/j.intimp.2015.12.008
52. Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: Review of efficacy. *Adv Nutr.* 2012 Jan;3(1):39-46. doi: 10.3945/an.111.001271
53. Balasuriya N, Rupasinghe HP. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. *Food Chem.* 2012 Dec;135(4):2320-5. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.07.023
54. Hügel HM, Jackson N, May B, Zhang AL, Xue CC. Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytomedicine.* 2016 Feb;23(2):220-31. doi: 10.1016/j.phymed.2015.12.012
55. Monteiro MM, França-Silva MS, Alves NF, Porpino SK, Braga VA. Quercetin improves baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Molecules.* 2012 Nov;17(11):12997-3008. doi: 10.3390/molecules171112997
56. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Jimenez R, Santos-Buelga C, Osuna A. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol Rep.* 2009 Jan-Feb;61(1):67-75.
57. Egert S, Bosy-Westphal A, Seiberl J, Kürbitz C, Settler U, Plachta-Danielzik S, et al. Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2009 Oct;102(7):1065-74. doi: 10.1017/S0007114509359127
58. Lu Y, Wang RH, Guo BB, Jia YP. Quercetin inhibits angiotensin II induced apoptosis via mitochondrial pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Apr;20(8):1609-16.
59. Chirumbolo S. Role of quercetin in vascular physiology. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012 Dec;90(12):1652-7. doi: 10.1139/y2012-137. DOI: 10.1139/y2012-137
60. Zhao L, Wu J, Wang Y, Yang J, Wei J, Gao W, et al. Cholesterol metabolism is modulated by quercetin in rats. *J Agric Food Chem.* 2011 Feb;59(4):1104-8. doi: 10.1021/jf1035367
61. de Pascual-Teresa S, Moreno DA, García-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci.* 2010 Apr;11(4):1679-703. doi: 10.3390/ijms11041679.
62. Mosawy S, Jackson DE, Woodman OL, Linden MD. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation in vivo. *J Thromb Thrombolysis.* 2013 Jul;36(1):50-7. doi: 10.1007/s11239-012-0827-2
63. Mozzicafreddo M, Cuccioloni M, Bonfili L, Eleuteri AM, Fioretti E, Angeletti M. Antiplasmin activity of natural occurring polyphenols. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jul-Aug;1784(7-8):995-1001. doi: 10.1016/j.bbapap.2008.03.016
64. Jin HB, Yang YB, Song YL, Zhang YC, Li YR. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *Mol Biol Rep.* 2012 Dec;39(12):11005-9. doi: 10.1007/s11033-012-2002-4
65. Quarles EK, Dai DF, Tocchi A, Basisty N, Gitari L, Rabinovitch PS. Quality control systems in cardiac aging. *Ageing Res Rev.* 2015 Sep;23(Pt A):101-15. doi: 10.1016/j.arr.2015.02.003
66. Sheng R, Gu ZL, Xie ML. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2013 Jan;162(3):199-209. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.083
67. Duntas L. H. Resveratrol and its impact on aging and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2011 Nov;34(10):788-92. doi: 10.3275/7926
68. Giuliani C, Di Santo S, Hysi A, Iezzi M, Bucci I, Napolitano G. Anti-thyroid effect of resveratrol. In: *Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo; 2016 1-4 Apr; Boston. Boston; 2016.*
69. Ge JF, Xu YY, Li N, Zhang Y, Qiu GL, Chu CH, et al. Resveratrol improved the spatial learning and memory in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization. *Endocr J.* 2015;62(10):927-38. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0253
70. Ge JF, Xu YY, Qin G, Cheng JQ, Chen FH. Resveratrol ameliorates the anxiety- and depression-like behavior of subclinical hypothyroidism rat: possible involvement of the HPT Axis, HPA Axis, and Wnt/ β -Catenin pathway. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 May;7:44. doi: 10.3389/fendo.2016.00044
71. Falchetti R, Fuggetta MP, Lanzilli G, Tricarico M, Ravagnan G. Effects of resveratrol on human immune cell function. *Life Sci.* 2001 Nov;70(1):81-96.
72. Laupheimer MW, Perry M, Benton S, Malliaras P, Maffulli N. Resveratrol exerts no effect on inflammatory response and delayed onset muscle soreness after a marathon in male athletes: A randomised, double-blind, placebo-controlled pilot feasibility study. *Transl Med UniSa.* 2014 Apr;10:38-42.
73. Cheserek MJ, Wu G, Li L, Karangwa E, Shi Y, Le G. Cardioprotective effects of lipoic acid, quercetin and resveratrol on oxidative stress related to thyroid hormone alterations in long-term obesity. *J Nutr Biochem.* 2016 Jul;33:36-44. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.02.008
74. de Souza Dos Santos MC, Gonçalves CF, Vaisman M, Ferreira AC, de Carvalho DP. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food Chem Toxicol.* 2011 Oct;49(10):2495-502. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.074
75. Giuliani C, Bucci I, Di Santo S, Rossi C, Grassadonia A, Piantelli M, et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food Chem Toxicol.* 2014 Apr;66:23-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.016
76. van der Heide D, Kastelijn J, Schröder-van der Elst JP. Flavonoids and thyroid diseases. *Biofactors.* 2003;19(3-4):113-9.

Submitted 19.06.2017

Accepted 10.10.2017

Сведения об авторах:

Чекалина Н.И. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия;

Мануша Ю.И. – аспирант кафедры пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины), Украинская медицинская стоматологическая академия.

Information about authors:

Chekalina N.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy;

Manusha Y.I. – postgraduate of the Chair of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine), Ukrainian Medical Stomatological Academy.

Адрес для корреспонденции: Украина, 36000, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра пропедевтики внутренней медицины с уходом за больными, общей практики (семейной медицины). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Чекалина Наталья Игоревна.

Correspondence address: *Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str., Ukrainian Medical Stomatological Academy, Chair of Propedeutics of Internal Medicine with Patients Care, General Practice (Family Medicine). E-mail: chn.med.ua@gmail.com – Natalya I. Chekalina.*